

⑧ Int. Cl.⁴
A 61 K 31/495
// C 07 D 303/48

識別記号
ACB

庁内整理番号
7252-4C
7252-4C

⑨ 公開 昭和63年(1988)7月28日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑩ 発明の名称 血小板凝集抑制剤

⑪ 特 願 昭62-13875

⑫ 出 願 昭62(1987)1月23日

⑬ 発 明 者 真 崎 光 夫 千葉県千葉市真砂5-11-6
⑭ 発 明 者 神 代 敏 郎 埼玉県三郷市三郷3-1-2-314
⑮ 出 願 人 日本ケミファ株式会社 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号

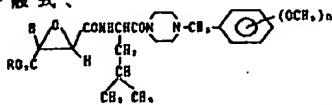
明 細 書

1. 発明の名称

血小板凝集抑制剤

2. 特許請求の範囲

一般式、

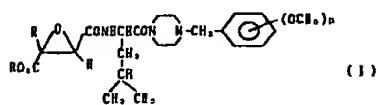


(式中、R は水素原子または低級アルキル基を示し、n は0ないし3の整数を示す)

で表わされるピペラジン誘導体またはその無毒性塩を有効成分として含有する血小板凝集抑制剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は医薬品として有用な、次の一般式(1)



(式中、R は水素原子または低級アルキル基を示し、n は0ないし3の整数を示す)

で表わされるピペラジン誘導体またはその無毒性塩を有効成分として含有する血小板凝集抑制剤に

関する。

血栓は血管中で血液が固まった状態であり、血管内皮に損傷、炎症等があるとそこに血小板が付着して凝集を起こし、主として血小板からなる白色血栓が形成され、さらに進行してフィブリンの網を有する強固な赤血球をも含む赤色血栓へと進行していく。血栓が生じた状態が血栓症であり、血栓の部位から先の血流を著しく阻害し、組織に重大な障害をもたらす。

従って、血栓症の治療方法としては、血栓形成の初期の段階である血小板の粘着凝集を抑制することが最も近道であると考えられる。

そこで本発明者らは、血小板凝集抑制作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行ってきた。その結果、上記一般式(1)で表わされる化合物が優れた血小板凝集抑制作用を有することを見出し本発明を完成した。

従って、本発明の目的は一般式(1)で表わされる化合物またはその無毒性塩を有効成分として含有する血小板凝集抑制剤を提供せんとするにある。

上記一般式(1)で表わされる化合物は、本発明者らにより既に心筋梗塞の予防および治療剤として有用であることが知られている。(特開昭57-169478、特開昭58-126879)

前記一般式(1)中のRが低級アルキル基の場合の例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソブチル基、n-ブチル基、sec-ブチル基などが挙げられる。

また、無毒性塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、さらには、トリアルキルアミン、ジベンジルアミン、N-低級アルキルピペリジン、α-フェネチルアミン、1-(1-ナフチル)エチルアミン、N-ベンジルβ-フェネチルアミンなどの無毒性塩、あるいは塩酸、臭化水素酸、ギ酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸などとの無毒性塩が挙げられる。

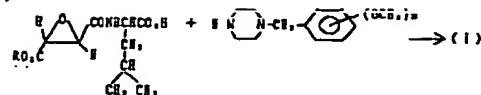
前記一般式(1)で表わされる化合物は、たとえば次の方法により得ることができる。

-3-

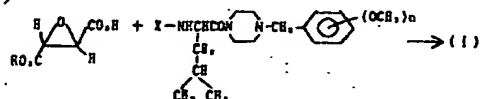
ラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸、
 (2R,3R)-3-[(s)-3-メチル-1-(4-(3,4,5-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸、
 (2R,3R)-3-[(s)-1-(4-ベンジルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸、
 (2S,3S)-3-[(s)-1-(4-(4-メトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸、
 (2S,3S)-3-[(s)-1-(4-(3,4-ジメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸、
 (2S,3S)-3-[(s)-3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル

-5-

(イ)



(ロ)



(式中、Rおよびnは前記と同じ意味を示し、Xはアミノ基の保護基を示す)

一般式(1)で表わされる化合物の具体例としては、下記のもの挙げることができる。

(2R,3R)-3-[(s)-1-(4-(4-メトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸、
 (2R,3R)-3-[(s)-1-(4-(3,4-ジメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸、
 (2R,3R)-3-[(s)-3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペ

-4-

ル)オキシラン-2-カルボン酸、
 (2S,3S)-3-[(s)-3-メチル-1-(4-(3,4,5-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸、
 (2S,3S)-3-[(s)-1-(4-ベンジルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸。
 これらの化合物のエステル体または無毒性塩も本発明の有効成分である。

本発明における一般式(1)で表わされる化合物およびその無毒性塩が血小板凝集抑制剤として有用であることはADP(アデノシン二リン酸)、フラゲン、PAF(血小板活性化因子: Platelet activating factor)の刺激物質による血小板凝集による被験物質“(2R,3R)-3-[(s)-3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸エチル1/2硫酸塩”の影響を観察することによ

-6-

り明らかになった。

即ち、被験薬物は *in vitro* におけるヒト血小板を用いた $10 \mu M$ の ADP による凝集を $80 \mu g/ml$ 以上で抑制し、 $10 \mu g/ml$ コラーゲン凝集を $40 \mu g/ml$ 以上で抑制し、又血小板凝集を惹起する閾値付近である $2.5 \mu g/ml$ のコラーゲンによる凝集は $10 \mu g/ml$ 以上で抑制した。

一方、ウサギ血小板を用いた $10^{-6} M$ の PAF による凝集も被験薬物は有意に抑制した。

また、本発明の有効成分である一般式(1)で表わされる化合物はマウスにおける急性毒性試験により、生体に対して安全性の高い物質であることがわかる。

本発明における一般式(1)の化合物およびその無毒性塩の投与量は、化合物の種類および血栓症疾患等の症状の程度によって異なるが、通常は1日約 $10 mg \sim 1 g$ を患者に投与すればよい。

一般式(1)で表わされる化合物およびその塩は、これを血小板凝集抑制剤として用いる場合、通常は製剤的担体と共に製剤組成物の形態とされる。

-7-

注射剤として調製される場合には、希釈剤として、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンソルビット、ソルビタンエステル等をあげることができる。この際、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを含有させてもよく、また、通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤、保存剤等を必要に応じて含有させてもよい。

以上に述べたように、前記一般式(1)で表わされるペラジン誘導体またはその無毒性塩は、優れた血小板凝集抑制作用を有し、血栓症の予防及び治療剤または、血栓形成阻止剤として有用である。

次に本発明において、有効成分として用いられる一般式(1)の化合物およびその無毒性塩が血小板凝集抑制剤として有用であり、安全性が高いことを示す試験例と一般式(1)の化合物の製剤例を示す実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。

実施例 1.
ADP または コラーゲン により血小板凝集の抑制

担体としては、使用形態に応じた薬剤を調製するのに通常使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤が用いられる。

投与形態としては、注射剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、錠剤などいずれの形態でも可能である。

錠剤の形態として用いるに際しては担体として、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖液、デンプン、炭酸カルシウム、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、ブドウ糖、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、リン酸カリウム等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、ステアリン酸塩、ホウ酸末、固体ポリエチレングリコール等の滑沢剤等この分野で広く用いられているものを使用することができる。更に必要に応じて糖衣状、ゼラチン被包錠、フィルムコーティング錠等にもできる。

-8-

試験方法

常法に従って、ヒト5名の肘静脈よりクエン酸ナトリウム採血し、遠心分離した後、Platelet Rich Plasma (PRP) および Platelet Poor Plasma (PPP) を調製し実験に用いた。血小板凝集は、プレートレット アグリーゲーション トレーサー (二光バイオサイエンス, PAT-4A) により測定した。PRP $180 \mu l$ と被験溶液 $10 \mu l$ を $37^\circ C$ で1分間ブレインキュベート後、ADP (アデノシン二リン酸) 溶液またはコラーゲン溶液を加えて凝集を惹起した。その結果を表1に示す。

実験結果

表 1

刺 激 物 質	IC50 ($\mu g/ml$)
ADP $10 \mu M$	145
コラーゲン $10 \mu g/ml$	83
" $2.5 \mu g/ml$	15

被験薬物: (2R,3R)-3-(8)-3-メチルー1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル)ブチル

カルバモイル}オキシラン-2-カルボン酸エチル1/2硫酸塩

表1に示すように、被験薬物はヒト血小板を用いたADPまたはコラーゲンによる血小板凝集に対して優れた抑制効果が認められた。



実施例2

PAFによる血小板凝集の抑制

試験方法

雄性日本白色種家兔をペントバルビタール麻酔し、頸動脈よりクエン酸ナトリウム採血し、常法に従って、PRPおよびPPPを調整し実験に用いた。血小板凝集の測定は、プレートレットアグリゲーショントレーサー（二光バイオサイエンス PAT-4A）により測定した。希釈調整したPRP180 μ lに調整した被験薬液10 μ lを加えたのちに、PAF溶液を10 μ l添加し（PAFの最終濃度10 $^{-9}$ M）、血小板凝集を惹起した。PAF溶液の調整には牛血清アルブミンを0.25%含有する生理食塩液を、被験薬液の調整には生理食塩液を用いた。

結果を表2に示す。

結果

表 2

被 験 薬 物	抑 制 率 (%)
60 μ M	11.8 \pm 3.8
200 μ M	54.6 \pm 13.2

被験薬物：実施例1と同じ

-11-

表2に示すように被験薬物がPAFによる血小板凝集に対しても優れた抑制作用が認められた。

実施例3

急性毒性試験

体重20~28gのddN系雄性マウスを用いた。薬物は尾静脈より投与した。その結果、表3に示すように本発明の薬剤は安全性が高いことが確認された。

表 3

化 合 物	LD ₅₀ (mg/kg i.v.)
化合物1	374
" 2	MLD>1125
" 3	345
" 4	MLD>1125

但し、化合物1 (2R,3R)-3-[(s)-3-メチル-1-[4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル}オキシラン-2-カルボン酸エチル1/2硫酸塩

-13-

化合物2 (2R,3R)-3-[(s)-3-メチル-1-[4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル}オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム
化合物3 (2S,3S)-3-[(s)-3-メチル-1-[4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル}オキシラン-2-カルボン酸エチル1/2硫酸塩
化合物4 (2S,3S)-3-[(s)-3-メチル-1-[4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル}オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム

実施例4 製剤例(錠剤)

1錠(220mg)中下記成分を含有するフィルムコーティング錠とする。

(2R,3R)-3-[(s)-3-メチル-

1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェ ニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボ ニル)ブチルカルバモイル)オキシラン- 2-カルボン酸ナトリウム	50mg
乳 糖	100mg
結 晶 セ ル ロ ー ス	50mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4mg

本発明において有効成分として用いられる他の化合物も同様な処方によりフィルムコーティング錠とすることが可能である。

実施例 5 製剤例(顆粒)

顆粒 1g 中下記成分を含有する。

(2S,3S)-3-[(s)-3-メチル- 1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェ ニルメチル)ピペラジン-1-イルカル ボニル)ブチルカルバモイル)オキシラン -2-カルボン酸エチル1/2硫酸塩	200mg
乳 糖	500mg

-15-

上記成分に無菌蒸留水を10mlとなるように加える。

本発明において有効成分として用いられる他の化合物も同様な処方により注射剤とすることが可能である。

特許出願人 日本ケミファ株式会社
代表者 丑 山 圭 三

トウモロコシデンプン 300mg

本発明において有効成分として用いられる他の化合物も同様な処方により顆粒とすることが可能である。

実施例 6 製剤例(注射剤)

イ)1アンプル中下記成分を含有する。

(2R,3R)-3-[(s)-3-メチル- 1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェ ニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボ ニル)ブチルカルバモイル)オキシラン- 2-カルボン酸エチル1/2硫酸塩	20mg
---	------

上記成分に無菌蒸留水を10mlとなるように加える。

ロ)1アンプル中下記成分を含有する。

(2S,3S)-3-[(s)-3-メチル- 1-(4-(2-ピリミニジル)ピペラジ ン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモ イル)オキシラン-2-カルボン酸ナトリ ウム	100mg
リン酸-水素カリウム緩衝液(0.4M溶液)	1ml

-16-